

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора биологических наук Соловьевой Ирины Владленовны на диссертационную работу Шефа Кирилла Александровича на тему: «Экспериментальное обоснование применения пищевых продуктов, содержащих аутопробиотик, для коррекции дисбиотических нарушений при моделировании межпланетных космических полетов», представленную к защите в диссертационный совет 24.1.023.01 на базе ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.7 – «Авиационная, космическая и морская медицина»

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность исследования не вызывает сомнений и определяется современными приоритетными задачами авиационной и космической медицины, которые направлены на обеспечение безопасности, сохранение здоровья и поддержание работоспособности членов экипажей при осуществлении длительных пилотируемых космических полетов, включая перспективные межпланетные экспедиции и пребывание на лунных базах.

Известно, что в процессе освоения космоса создаются биоизолированные искусственные антропоэкосистемы, в условиях которых нарушается филогенетически сложившаяся форма взаимоотношений человека и микроорганизмов. Длительное пребывание в условиях гермоизоляции и воздействие комплекса экстремальных факторов космического полета сопровождается снижением колонизационной резистентности кишечника и покровных тканей и приводит к развитию дисбиоза, который является одним из ключевых патогенетических механизмов развития функциональных расстройств, иммунных нарушений и метаболических сдвигов, которые могут приводить к снижению неспецифической резистентности организма космонавтов и повышению риска развития инфекционно-воспалительных осложнений. В связи с этим, важнейшее значение приобретают вопросы поддержания микробиоты организма человека, как одного из важнейших звеньев гомеостаза.

В условиях космического полета при ограниченных возможностях фармакотерапии особую значимость приобретают немедикаментозные нутрицевтические подходы для коррекции микробиоты. Поиск эффективных, безопасных и технологически реализуемых способов профилактики дисбиозов является актуальной научно-практической задачей. В этом контексте применение

пищевых продуктов, содержащих аутопробиотики, представляется перспективным направлением, позволяющим учитывать особенности микробиоты индивидуума и обеспечивать высокую эффективность коррекции нарушений микробного гомеостаза при межпланетных космических полетах.

Таким образом, настоящая работа отвечает актуальным потребностям современной космической медицины, соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных исследований и имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

### **Научная новизна и практическая значимость полученных результатов**

Впервые в модельных экспериментах, имитирующих воздействие факторов космического полета, показано, что использование пищевых продуктов, обогащенных аутопробиотиками, оказывает эффективное стабилизирующее воздействие на микробиоту кишечника человека, поэтому пищевые продукты, обогащенные аутопробиотиками, являются перспективными для использования в практике медицинского обеспечения длительных, в т.ч. межпланетных космических полетов. Доказано, что после применения пищевых продуктов, обогащенных аутологичными штаммами, наблюдается пролонгированный эффект.

Впервые показано, что в условиях моделирования воздействия комплекса факторов космического полета, присущих межпланетным экспедициям (гипомагнитная среда, повышенный радиационный фон), отсутствуют изменения пробиотических свойств, видового и количественного состава производственных штаммов, входящих в состав препаратов, поэтому в экспедициях на Луну они могут применяться аналогично рекомендациям, принятым в земных условиях.

Впервые показана сохранность пробиотических свойств аутоштаммов при длительном хранении нативных образцов кала человека в условиях криогенезации.

### **Научно-практическая и теоретическая значимость работы**

Работа экспериментально обосновывает создание пищевых продуктов, включающих аутологичные микроорганизмы, представители протективной микрофлоры кишечника. Доказано, что воздействие комплекса факторов измененной среды (радиационное воздействие, замораживание, гипомагнитная среда) не оказывает негативного воздействия на пробиотические свойства культур и их ассоциаций, что делает технологию обогащения пищевых продуктов аутопробиотиками потенциально применимой при реализации перспективных программ освоения дальнего космоса. В ходе выполнения работы предложен и апробирован комплексный подход к использованию пищевых продуктов,

содержащих аутологичные штаммы микроорганизмов, в экспериментах с участием человека и животных, создано двенадцать аутопробиотиков, а также разработано научно-техническое обоснование (НТО) «Кисломолочный продукт, обогащенный аутопробиотиками» для последующего применения в условиях межпланетного космического полета.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и заключения**

Для подтверждения отсутствия негативного воздействия факторов измененной среды на пробиотические свойства культур и их ассоциаций, и обоснования необходимости создания пищевых продуктов, включающих аутологичные микроорганизмы, был выполнен ряд экспериментов, как с участием лабораторных животных, так и с участием человека в условиях наземного моделирования факторов космического полета:

– Изучение комплексного воздействия факторов, присущих космическому пространству (гипомагнитная среда, радиация) на биологические свойства протективных микроорганизмов, использующихся в составе пробиотических средств. В результате эксперимента не выявлено статистически достоверных различий с контрольной группой.

– Анализ изменения состава микробиоты кишечника при моделировании основных неблагоприятных факторов космического полета: сочетанное воздействие химического и радиационного факторов низкой интенсивности. В опытных группах обнаружено статистически значимое снижение динамического эубиотического индекса, что свидетельствует об изменении микробиоты кишечника.

– Экспериментальная апробация пробиотических средств, подвергнутых условиям космического полета (КП), у крыс в модели вывешивания как способа профилактики негативных эффектов факторов КП. Результаты исследований показали, что по совокупной эффективности препараты, подвергнутые воздействию КП, близки к обычным, а эубиотический индекс в группе, получавшей препараты КП был наивысшим по сравнению с другими вариантами, то есть препараты КП продемонстрировали более высокую результативность, чем необлученные препараты.

– Исследование эффективности сочетанного применения напитков брожения на основе сахаромецета с пробиотическими и аутопробиотическими препаратами для нормализации микрофлоры человека в изоляционном эксперименте (SIRIUS

18/19). Показано, что обогащение напитка брожения, как промышленными пробиотиками, так и аутопробиотиками сопровождается улучшением количественных и качественных характеристик кишечной микробиоты, причем при применении аутопробиотика был выявлен более выраженный и пролонгированный эффект, сохранявшийся и после завершения изоляции.

– Изучение состояния микрофлоры кишечника испытуемых в изоляционном эксперименте «Эскиз». В качестве пробиотика в контрольной группе использовали кефир, а в опытной – пробиотический напиток на основе кефира, в который добавлялись аутоштаммы *Lactobacillus* spp. В результате было отмечено, что в контрольной группе уровень энтерококков был выше, чем у участников, получавших кефир, тогда как *Bacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. у испытуемых на кефире встречались в больших количествах по сравнению с контролем.

– Оценка стабильности (живучести) различных групп микробных ассоциаций в условиях глубокой заморозки. В результате установлено, что статистически значимые сдвиги выявлены лишь для *Bifidobacterium* spp. и *Escherichia coli*, их количество уменьшилось, однако оставалось на уровне нижней границы физиологической нормы. Численность лактобацилл после криоконсервации статистически значимо не уменьшилась, что указывает на отсутствие заметного влияния хранения при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  на препараты из аутологичных штаммов *Lactobacillus*.

– Влияние аутопробиотических препаратов на стабилизацию микрофлоры желудочно-кишечного тракта. В результате применения продуктов, обогащенных аутопробиотиками, были выявлены статистически значимые сдвиги по *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Lactobacillus* spp., при этом изменения носили преимущественно индивидуальный характер. На 14-е сутки количество *E. coli* снизилось, затем к 30-м суткам отмечена тенденция к росту и стабилизации. Количество *S. haemolyticus* уменьшалось к 14-м суткам, затем временно возрастало, после чего снижалось до порядка  $10^3$  КОЕ/мл и удерживалось на этом низком уровне до 150-х суток. Количество *Lactobacillus* spp. оставалось стабильно высоким.

Результаты диссертационного исследования логично и последовательно изложены и соответствуют основным положениям, выносимым на защиту. Работа выполнена с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов на современном высокотехнологичном оборудовании. Выводы исследования отвечают целям и задачам, базируются на большом количестве экспериментальных данных и применении современных адекватных методов статистического анализа.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе в журналах из перечня «Белого списка» ВАК РФ и баз данных Scopus/Web of Science, 8 тезисов докладов.

Обширный экспериментальный материал, современный уровень проведённых исследований и анализа результатов, апробация работы на международных, всероссийских и ведомственных научно-практических конференциях доказывает достоверность научных положений и выводов.

### **Структура и объем диссертационного исследования**

Диссертационная работа Шефа К.А. построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, списка цитированной литературы и приложений. Список литературы включает 132 источника. Текст диссертации размещён на 140 страницах, иллюстрации – 16 рисунков, 10 таблиц. Работа содержит 7 приложений.

Во «Введении» диссертации приведено обоснование актуальности выбранной темы, чётко сформулированы цель и задачи исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна и практическая значимость работы, а также приведены сведения об апробации результатов и публикационной активности автора.

В главе «Обзор литературы» представлен обзор современных отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых вопросам пробиотиков и аутопробиотиков, их использованию в составе пищевой продукции, а также влиянию факторов космического полёта на микробиом кишечника человека, подробно рассмотрены ключевые аспекты формирования и функционирования микробиоты кишечника человека, проблемы нарушения колонизационной резистентности и существующие подходы к их коррекции, что позволило автору аргументированно обосновать направление собственных исследований.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна исследования, используемых экспериментальных моделей и методов. В разделе представлены методы микробиологического и молекулярно-генетического анализа, подходы к выделению и идентификации аутоштаммов микроорганизмов, методы оценки их биологических свойств, а также способы моделирования факторов, характерных для космического полёта (гипомагнитная среда, радиационное воздействие). Описаны методы статистической обработки результатов.

В главе «Результаты собственных исследований» представлены экспериментальные данные, полученные в ходе моделирования неблагоприятных факторов космического полёта: комплексное воздействие факторов, присущих космическому пространству, на биологические свойства протективных микроорганизмов, микробиоту кишечника лабораторных животных. Также представлены результаты апробации пищевых продуктов, содержащих аутопробиотики. Показаны изменения количественного и качественного состава микробиоты различных биотопов, обосновано применение разработанного зубиотического индекса для оценки эффективности коррекции дисбиотических нарушений.

Раздел «Обсуждение» посвящён интерпретации полученных результатов с позиций современных научных представлений, их сопоставлению с данными отечественных и зарубежных исследований, а также анализу возможных механизмов выявленных эффектов.

В разделах «Заключение» и «Выводы» сформулированы основные итоги диссертационного исследования, полностью соответствующие поставленным целям и задачам, и обозначены перспективы практического применения полученных результатов в авиационной и космической медицине.

Объём диссертации является достаточным для раскрытия темы исследования, материал изложен последовательно и логично. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками, что облегчает восприятие представленных данных. Список литературы включает как отечественные, так и зарубежные источники и отражает современное состояние изучаемой проблемы.

**Обоснованность и достоверность результатов** подтверждены достаточным количеством экспериментальных исследований, проведенных с использованием актуальных методов микробиологии, молекулярной генетики, и грамотным применением методов статистического анализа для обработки полученных данных.

Представленные в диссертации результаты опубликованы в научных журналах. Результаты обсуждались на Всероссийских и международных научных конференциях.

**Автореферат** диссертационной работы Шефа Кирилла Александровича соответствует тексту диссертации и отражает основное содержание и результаты работы. В автореферате корректно изложены основные положения, выносимые на защиту, и представлены ключевые результаты экспериментальных исследований. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011.

По итогам ознакомления с текстом диссертации возник ряд замечаний и вопросов:

1. На каком основании данные, полученные по результатам использования обогащенных аутопробиотиками кисломолочных продуктов питания и кваса, Вы экстраполируете на все пищевые продукты? Другими словами: почему Вы считаете, что получите такой же результат при обогащении других продуктов питания аутопробиотиками, какой получили при обогащении ими использованных в эксперименте продуктов?

2. С какой целью в экспериментах с крысами одновременно одному и тому же животному давали два аналогичных бифидосодержащих пробиотических препарата?

3. Зачем в эксперименте «Сириус 18/19» в первой его части одновременно с пробиотическим напитком, содержащим сахаромидеты, участники принимали еще два пробиотических препарата?

4. Во второй части эксперимента «Сириус 18/19» одновременно используют лиофильно высушенные штаммы лактобацилл и энтерококка. Исследовались ли штаммы последних на наличие генов патогенности, так как при снижении иммунной защиты под воздействием ряда факторов и аутоштаммы могут вызвать инфекционный процесс?

5. К сожалению, в работе не приведены данные по видовой идентификации пробиотических аутоштаммов лактобацилл и энтерококков методом MALDI TOF масс-спектрометрии (хотя она проводилась, судя по материалам и методам) и не обсуждены результаты их таргетного секвенирования по участку 16S рРНК.

Все вышеперечисленные замечания не являются принципиальными и не умаляют достоинств и научно-практической ценности выполненной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Шефа Кирилла Александровича на тему «Экспериментальное обоснование применения пищевых продуктов, содержащих аутопробиотик, для коррекции дисбиотических нарушений при моделировании межпланетных космических полетов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является актуальной, законченной, выполненной с использованием современных методов, научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также по степени обоснованности выводов диссертационная работа Шефа К.А. соответствует пунктам 2, 4, 8, 9 паспорта научной специальности 3.3.7 – «Авиационная, космическая и морская медицина», удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9–14 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 №1786, № 62 от 25.01.2024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор, Шеф Кирилл Александрович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.7 – «Авиационная, космическая и морская медицина».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, доцент,  
ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией микробиома человека и средств его коррекции, ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной,  
Роспотребнадзора



Ирина Владленовна Соловьева

«04» 02 2026 г.

Подпись Соловьевой И.В. заверяю

Ученый секретарь ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной

Роспотребнадзора,

кандидат биологических наук

М.П.



Мария Сергеевна Снегирева

Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора), 603022, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71, E-mail: [lab-lb@yandex.ru](mailto:lab-lb@yandex.ru), Веб-сайт: <https://nniem.ru>, Телефон: (831) 432-87-93, 469-79-01